

① RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

⑪ N° de publication : 2 832 064

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 01 14676

⑬ Int Cl⁷ : A 61 K 31/4427, A 61 P 3/10 // (A 61 K 31/4427,
31:426)

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑮ Date de dépôt : 13.11.01.

⑯ Priorité :

⑰ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 16.05.03 Bulletin 03/20.

⑱ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑲ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑴ Demandeur(s) : LIPHA Société par actions simplifiée
— FR.

⑵ Inventeur(s) : MOINET GERARD, BOTTON
GERARD et MESANGEAU DIDIER.

⑶ Titulaire(s) :

⑷ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑸ COMPOSITION PHARMACEUTIQUE COMPRENANT UNE GLITAZONE ET UN DERIVE DE
THIAZOLIDINEDIONE ET SON UTILISATION POUR TRAITER LE DIABETE.

⑹ La présente invention concerne une composition
pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs un
dérivé de type 5-phénoxyalcoyl-2, 4-thiazolidinedione et
une glitazone, en association avec un ou plusieurs exci-
pients pharmaceutiquement acceptables.

Ces compositions sont particulièrement appropriées au
traitement du diabète.

FR 2 832 064 - A1



La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs un dérivé de type 5-phénoxyalcoyl-2,4-thiazolidinedione décrit dans WO 97/47612 et une glitazone.

Elle a également pour objet l'utilisation d'un dérivé de type 5-phénoxyalcoyl-2,4-thiazolidinedione et une glitazone pour la préparation d'une préparation médicamenteuse destinée à réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulino dépendant.

Le diabète est une maladie chronique présentant diverses manifestations pathologiques. Il est accompagné de désordres du métabolisme des lipides, des sucres et de désordres circulatoires. Dans de nombreux cas, le diabète tend à progresser en des complications pathologiques variées. Ainsi, il est nécessaire de trouver le traitement adapté à chaque individu souffrant du diabète.

De nombreux dérivés de la thiazolidine-2,4-dione ont été décrits comme agents anti-hyperglycémiant et hypolipémiant et ainsi décrits comme agents antidiabétiques (Takeda, brevet EP 193 256 et Sankyo brevet EP 207 581). Ces composés, connus sous le nom de glitazones, sont des activateurs du récepteur γ activé par un proliférateur de péroxysome (PPAR γ). Ces composés agissent en augmentant la sensibilité des tissus contenant des récepteurs à l'insuline, ce qui conduit à une diminution des besoins en insuline endogène ou permet de diminuer ou d'éliminer le besoin en insuline exogène.

Pour traiter le diabète, l'association de glitazone, tels que la troglitazone, et d'agent antidiabétique biguanide, plus particulièrement la metformine, a déjà été décrite (US 6 011 049 de la société Warner Lambert).

L'association spécifique de glitazone avec une 5-phénoxyalcoyl-2,4-thiazolidinedione qui n'a pas d'activité sur la transactivation du PPAR γ n'a pas été décrite et apporte des avantages particuliers, notamment l'absence de prise de poids et/ou d'hémodilution.

Ainsi, la présente invention a pour but de proposer une composition permettant d'améliorer de manière significative l'utilisation du glucose.

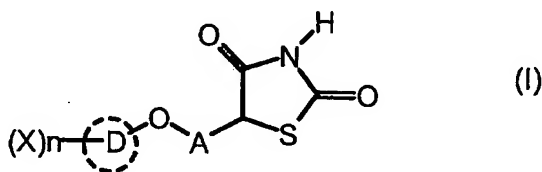
Elle a également pour but de proposer une composition adaptée au traitement du diabète en présentant une importante action sur le syndrome métabolique de l'insulinorésistance.

Elle a enfin pour but de proposer une composition particulièrement adaptée aux diabétiques aux divers stades de la maladie.

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs au moins une glitazone et au moins un composé de formule (I), en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Cette composition est particulièrement appropriée pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant. Elle est particulièrement adaptée pour diminuer l'hyperglycémie du diabète non-insulino-dépendant.

Le composé de formule (I) est défini de la manière suivante :



dans laquelle A représente un groupe hydrocarboné, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,

D représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, homo- ou hétérocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes,

X représente un substituant de la structure aromatique D, choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle dans lequel les groupements alcoxy et alkyle sont définis comme précédemment, un groupe aryle défini comme une structure cyclique aromatique comportant un ou deux cycles incluant éventuellement un ou deux hétéroatomes dans le

cycle comme par exemple un phényle ou un α - ou β - naphtyle, un groupe arylalkyle dans lequel le groupement alkyle est défini comme précédemment et le groupement aryle est défini comme précédemment et comporte éventuellement un ou plusieurs substituants, un groupe arylalkylaryle dont
 5 les fractions arylalkyle et aryle sont définis comme précédemment, un halogène, un trifluorométhyle, un cyano, un hydroxy, un nitro, un amino, un carboxyle, un alcoxy carbonyle, un carboxamide, un sulfonyle, un sulfone, un sulfonamide, un sulfamoyle, un alkylsulfonylamino, un acylamino, un trifluorométhoxy,

10 n est un nombre entier allant de 1 à 3,

avec la restriction que si A représente le radical butyle $(X)_n-(D)$ ne représente pas le groupe 4-chlorophényle.

Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques D, on pourra
 15 citer comme structure homocarbonée le radical phényle, α -naphtyle, β -naphtyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyle ou carbazolyle.

D représente de préférence le radical phényle ou naphtyle.

20 Parmi les groupes alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on peut notamment citer un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyl ou hexyle. Parmi les groupes alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on peut notamment citer un radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou isobutoxy. Parmi les groupes halogène, on
 25 peut notamment citer le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

La chaîne A est une chaîne hydrocarbonée ayant de 2 à 16 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, saturée ou une ou plusieurs fois éthylénique, éventuellement substituée par au moins un radical hydroxyle ou par un radical phényle. Comme exemples de radical alkyle linéaire, on peut
 30 notamment citer un radical divalent éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, octyle, nonyle, decyle, dodecyle ou hexadecyle. Parmi les chaînes alkyle

ramifiées, on peut notamment citer le radical divalent 2-ethylhexyl, 2-méthylbutyle, 2-méthylpentyle, 1-méthylhexyle ou 3-méthylheptyle. Parmi les chaînes monohydroxyalkyle, on préfère les radicaux présentant 2 ou 3 atomes de carbone, tels que 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle. Parmi les chaînes polyhydroxyalkyle, on préfère les radicaux présentant 3 à 6 atomes de carbone et 2 à 5 radicaux hydroxyle, tels que 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle ou 2,3,4,5-tetrahydroxypentyle ou le résidu pentaerythritol. Parmi les chaînes hydrocarbonée ayant de 2 à 16 atomes de carbone et une ou plusieurs fois éthylénique, on peut notamment citer le radical divalent allyle.

On préfère le radical divalent éthyle ou propyle.

La présente invention se rapporte également aux formes tautomères des composés de formule générale (I), aux énantiomères, diastéréoisomères et épimères de ces composés, ainsi qu'à leurs solvates.

On peut concevoir que les fonctions cétones portées par le cycle thiazolidine peuvent s'énoliser et donner naissance à des mono-énols.

Les dérivés de thiazolidinedione peuvent être salifiés et se présenter sous forme de sels basiques.

Des exemples de sels basiques des composés de formule générale (I) incluent des sels pharmacologiquement acceptables, tels que les sels de sodium, sels de potassium, sels de magnésium, sels de calcium, sels d'amine et autres sels du même type (aluminium, fer, bismuth, etc.). Les sels d'amine qui ne sont pas pharmacologiquement acceptables peuvent servir de moyen d'identification, de purification ou de dédoublement.

Parmi les composés de formule générale (I) selon l'invention, on citera plus particulièrement à titre de composés actuellement préférés :

- la 5-[3-(4-fluorophénoxy)propyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-(2-phénoxyéthyl) thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-fluorophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[1-hydroxy-2-(4-fluorophénoxy)] éthyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[2-hydroxy-3-(4-fluorophénoxy)] propyl} thiazolidine-2,4-dione

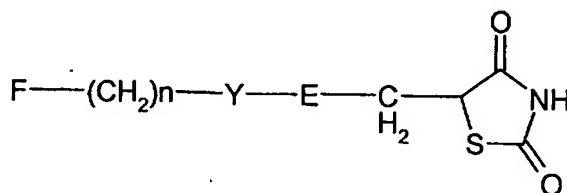
- la 5-[1-méthyl-2-phénoxyéthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-fluorophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-naphtyloxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione

5 et leurs sels pharmacologiquement acceptables.

Ces composés ont été décrits dans la demande de brevet WO 97/47612.

On préfère utiliser la 5-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl] thiazolidine-2,4-dione.

10 Les glitazones sont une famille d'agents antidiabétiques caractérisés comme étant des dérivés aralkyle-thiazolidine-2,4-diones ou des analogues de ces derniers. De préférence, les glitazones sont des composés de formule générale (II) suivante :



(II)

dans laquelle :

E représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, hydrocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes, cette structure
20 pouvant éventuellement être substituée par au moins un radical alkyle (C1-C6) ou acétyle, ou éventuellement former un cycle à 5 ou 6 chaînons avec le radical méthylène attaché à Y,

n est égal à 1, 2 ou 3,

Y représente un atome d'oxygène, une fonction -NHCO-, -CONH- ou
25 -CO-; et

F figure un groupe aminé ou un groupe hydrocarboné aromatique ou non aromatique, cyclique ou bicyclique, contenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou l'azote, les groupes aminé et

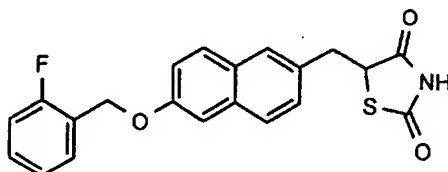
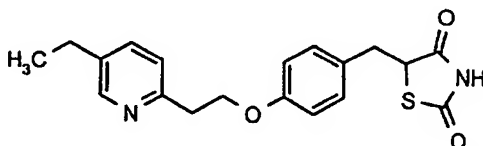
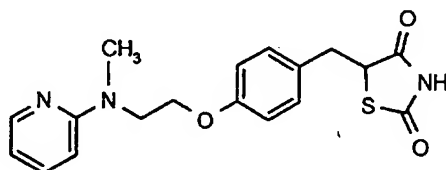
hydrocarboné pouvant présenter au moins une substitution choisie parmi un radical alkyle(C1-C6), un atome d'halogène, un radical aryle ou hétéroaryle, un radical acétyle ou un radical trifluorométhyle,

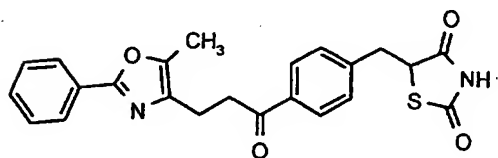
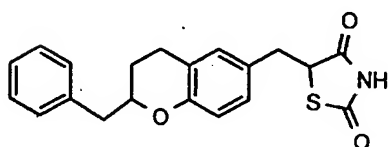
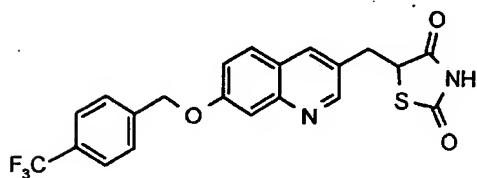
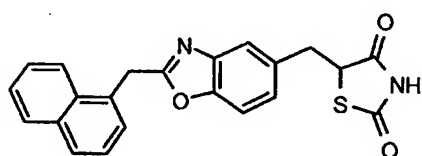
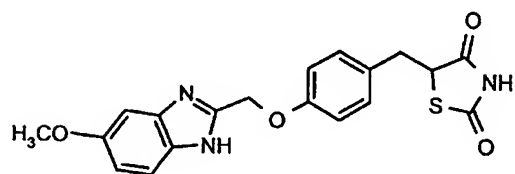
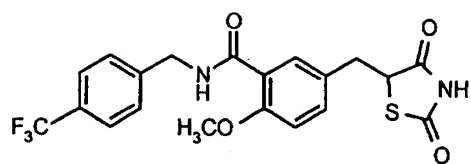
et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

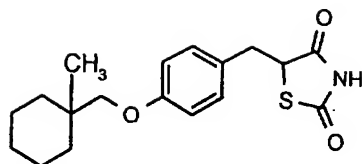
5 Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques E, on pourra citer comme structure homocarbonée le radical phényle, α -naphthyle, β -naphthyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyne ou phénoxazole.

10 Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques F, on pourra citer comme structure homocarbonée le radical phényle, α -naphthyle, β -naphthyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyne, benzimidazole, oxazole ou phénoxazole.

15 Les glitazones préférées présentent les formules suivantes :







Respectivement, ces composés ont les noms commerciaux ou de code suivants : Rosiglitazone (ou Avandia®) de la société GlaxoSmithkline,
5 Pioglitazone (ou Actos®) de la société Takeda, Isaglitazone (ou MCC 555) de la société Mitsubishi, KRP 297 de la société Kyorin, CS 011 de la société Sankyo, T 174 de la société Tanabe, NP 0110 de la société Nippon Chemiphar, Englitazone de la société Pfizer, Darglitazone de la société Pfizer et Ciglitazone de la société Takeda.

10 Avantageusement, la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, la Pioglitazone, l'Isaglitazone (MCC555) et le KRP 297.

Les compositions de l'invention contiennent des quantités thérapeutiquement efficaces des différents principes actifs. Les rapports des
15 quantités respectives de glitazone et de composé de formule (I) varient donc en conséquence. En effet le dosage de chaque principe actif variera en fonction de la sévérité de la maladie, la fréquence d'administration, le choix des principes actifs combinés et d'autres facteurs considérés systématiquement par le prescripteur du patient atteint du diabète.

20 Pour donner un ordre de grandeur, le rapport pondéral de glitazone au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10, mieux encore de 10^{-3} à 1.

Les compositions de l'invention sont préférablement administrées par voie parentérale ou mieux encore par voie orale, les autres voies
25 d'administration n'étant cependant pas exclues, telles que par exemple l'administration par voie rectale.

Lorsque l'administration par voie orale est envisagée, les compositions de l'invention se trouvent sous la forme de gélules, comprimés effervescents, comprimés nus ou enrobés, sachets, dragées, ampoules ou solutés buvables, microgranules ou formes à libération prolongée.

- 5 Lorsque l'administration par voie parentérale est envisagée, les compositions de l'invention se trouvent sous la forme de solutés et suspensions injectables conditionnées en ampoules ou flacons pour perfusion veineuse lente.

- 10 Les formes pour l'administration orale sont préparées par mélange de la substance active avec différents types d'excipients ou de véhicules tels que des charges, des agents de désagrégation (ou de délitement), des liants, des colorants, des agents correcteurs de goût et analogues, et puis, mise en forme du mélange.

- 15 Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation galénique.

Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe, le bornéol et la cannelle en poudre.

- 20 Comme exemples de liants, on peut citer la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acide alginique, le carbomer, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, l'amidon, l'alginate de sodium, le polyméthacrylate, la maltodextrine, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et la gomme guar.

- 25 En tant qu'agent de désagrégation, il est possible d'utiliser l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose de sodium, le dioxyde de silicium colloïdal, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar, le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, la cellulose en poudre, l'amidon prégélatiné, l'alginate de
30 sodium et le glycolate d'amidon et de sodium.

Des charges sont, par exemple, la cellulose, le lactose, l'hydrogénophosphate de calcium et la cellulose microscristalline.

Les comprimés peuvent être obtenus de façon conventionnelle par compression de granulés en présence d'un ou plusieurs lubrifiants. Des
5 lubrifiants appropriés sont le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile végétale hydrogénée, l'huile minérale allégée, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, le fumarate de sodium stéarylé, l'acide stéarique, le talc et le stéarate de zinc.
10 Ces comprimés peuvent être ensuite enrobés de l'aide de polymères en solution ou suspension, tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'éthylcellulose.

Les granulés utilisés pour ce faire sont par exemple préparés par mise en œuvre du procédé de granulation par voie humide à partir d'un mélange
15 des principes actifs avec un ou plusieurs excipients tels qu'un liant, un agent de délitement (ou agent de désagrégation) et une charge.

Pour l'obtention de capsules dures, le mélange des principes actifs avec une charge appropriée (par exemple du lactose) est incorporé dans des capsules de gélatine vides éventuellement en présence d'un agent lubrifiant
20 tel que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc ou le stéarate de zinc.

Des gélules ou capsules souples sont préparées par solubilisation des principes actifs dans un solvant approprié (par exemple du polyéthylèneglycol) puis incorporation dans des capsules souples.

25 Les formes pour l'administration parentérale sont obtenues de façon conventionnelle par mélange des principes actifs avec des tampons, des agents stabilisants, des conservateurs, des agents solubilisants, des agents isotoniques et des agents de mise en suspension. Conformément aux techniques connues, ces mélanges sont ensuite stérilisés puis conditionnés
30 sous la forme d'injections intraveineuses.

A titre de tampon, l'homme du métier pourra utiliser des tampons à base de sels de phosphate organique.

Des exemples d'agents de mise en suspension englobent le méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'acacia et
5 la carboxyméthylcellulose sodique.

Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin solidifiée par du polyoxéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide ou le macrogol.

En outre, des stabilisants utiles selon l'invention sont le sulfite de
10 sodium et le métrasulfite de sodium, tandis que l'on peut citer le p-hydroxybenzoate de sodium, l'acide sorbique, le crésol et le chlorocrésol en tant que conservateurs. Pour la préparation de solution ou de suspension orale, les principes actifs sont dissous ou mis en suspension dans un véhicule approprié avec un agent dispersant, un agent humectant, un agent
15 de mise en suspension (par exemple la polyvinylpyrrolidone), un conservateur (tel que le méthylparaben ou le propylparaben), un agent correcteur de goût ou un colorant.

Pour la préparation de suppositoires, les principes actifs sont mélangés de façon connue en soi à un constituant de base approprié tel que
20 du polyéthylèneglycol ou des glycérides hémi-synthétiques.

Pour la préparation de microcapsules, les principes actifs sont combinés à des diluants appropriés, des stabilisants appropriés, des agents favorisant la libération prolongée des substances actives ou tout autre type d'additif pour la formation d'un noyau central qui est ensuite revêtu d'un
25 polymère approprié (par exemple une résine hydrosoluble ou une résine insoluble dans l'eau). Les techniques connues de l'homme du métier seront utilisées à cet effet.

Les microcapsules ainsi obtenues sont ensuite éventuellement formulées dans des unités de dosage appropriées.

30 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une glitazone en association avec un composé de formule (I) tel que défini ci-

dessus pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation de glitazone en association avec ledit composé de formule (I) pour la
5 préparation d'une association médicamenteuse destinée à réduire l'hyperglycémie du diabète non insulino-dépendant.

La présente invention a aussi pour objet un procédé pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non-insulino dépendant, d'un mammifère, comprenant l'administration chez ledit mammifère de la
10 composition selon la présente invention.

Les glitazones sont généralement administrées à des doses variant d'environ 5 mg à environ 2500 mg par jour et plus spécifiquement d'environ 50 mg à environ 1500 mg par jour. La glitazone préférée est la rosiglitazone et est utilisée à des doses variant d'environ 5 mg à environ 10 mg par jour.
15 Une autre glitazone préférée est la pioglitazone et est administrée à des doses d'environ 50 mg à environ 200 mg par jour.

Le composé de formule (I), lui, est administré généralement à des doses variant d'environ 25 à 200 mg par jour.

Lorsque la glitazone et le composé de formule (I) sont incorporés
20 dans la même dose unitaire, la dose unitaire comprend préféablement de 1 mg à 1 g de glitazone et 12,5 à 200 mg de composé de formule (I) (la dose dépendant notamment des actifs considérés).

La posologie dépend naturellement de l'actif considéré, du mode d'administration, de l'indication thérapeutique, de l'âge du patient et de son
25 état.

Des exemples concrets mais non limitatifs de l'invention vont maintenant être présentés. Les pourcentages donnés sont exprimés en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile*	50 mg	63,7 %
Rosiglitazone	4	5,1 %
Lactose poudre fine	18 mg	22,9 %
Hydroxy propyl cellulose	2 mg	2,5 %
Croscarmellose sodique	4 mg	5,1 %
Stéarate de Mg	0,5 mg	0,6 %

* ou encore appelé 5-[2-(4-cyanophénoxy)ethyl]thiazolidine-2,4-dione.

5

EXEMPLE 2 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile	50 mg	62,5 %
Rosiglitazone	8 mg	10,0 %
Lactose poudre fine	15,5 mg	19,4 %
Hydroxy propyl cellulose	2 mg	2,5 %
Croscarmellose sodique	4 mg	5,0 %
Stéarate de Mg	0,5 mg	0,6 %

15

EXEMPLE 3 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile	100 mg	72,2 %
Rosiglitazone	4 mg	2,9 %
Lactose poudre fine	22,5 mg	16,2 %
Hydroxy propyl cellulose	4 mg	2,9 %
Croscarmellose sodique	7 mg	5,1 %
Stéarate de Mg	1 mg	0,7 %

EXEMPLE 4 :

5

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile	100 mg	71,4 %
Rosiglitazone	8 mg	5,7 %
Lactose poudre fine	20 mg	14,3 %
Hydroxy propyl cellulose	4 mg	2,9 %
Croscarmellose sodique	7 mg	5,0 %
Stéarate de Mg	1 mg	0,7 %

EXEMPLE 5 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

10

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile	200 mg	79,5 %
Rosiglitazone	4 mg	1,6 %
Lactose poudre fine	27,5 mg	10,9 %
Hydroxy propyl cellulose	6,5 mg	2,6 %
Croscarmellose sodique	12 mg	4,8 %
Stéarate de Mg	1,5 mg	0,6 %

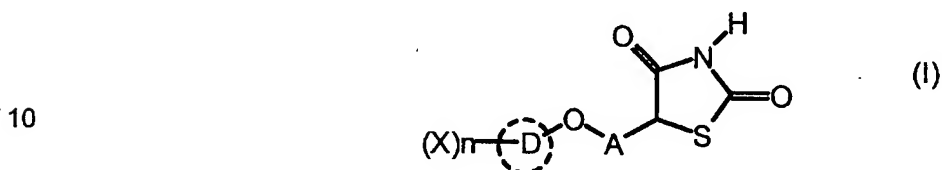
EXEMPLE 6 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

4-[2-(2,4-dioxothiazolidin-5-yl)ethoxy]benzonitrile	200 mg	79,1 %
Rosiglitazone	8 mg	3,2 %
Lactose poudre fine	25 mg	9,9 %
Hydroxy propyl cellulose	6,5 mg	2,6 %
Croscarmellose sodique	12 mg	4,7 %
Stéarate de Mg	1,5 mg	0,6 %

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principes actifs, (i) au moins une glitazone et (ii) au moins un composé de formule (I) en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, le composé de formule (I) étant défini de la manière suivante :



dans laquelle A représente un groupe hydrocarboné, saturé ou insaturé, linéaire ou ramifié, comprenant de 2 à 16 atomes de carbone,

- 15 D représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, homo- ou hétérocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes,

X représente un substituant de la structure aromatique, choisi parmi l'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxy ayant de 1 à 6 atomes de carbone, un groupe alcoxyalkyle dans lequel les groupements alcoxy et alkyle sont définis comme précédemment, un groupe aryle défini comme une structure cyclique aromatique comportant un ou deux cycles incluant éventuellement un ou deux hétéroatomes dans le cycle comme par exemple un phényle ou un α - ou β - naphtyle, un groupe arylalkyle dans lequel le groupement alkyle est défini comme précédemment et le groupement aryle est défini comme précédemment et comporte éventuellement un ou plusieurs substituants, un groupe arylalkylaryle dont les fractions arylalkyle et aryle sont définis comme précédemment, un halogène, un trifluorométhyle, un cyano, un hydroxy, un nitro, un amino, un carboxyle, un alcoxy carbonyle, un carboxamide, un sulfonyle, un sulfone, un sulfonamide, un sulfamoyle, un alcoylsulfonylamino, un acylamino, un trifluorométhoxy,

20

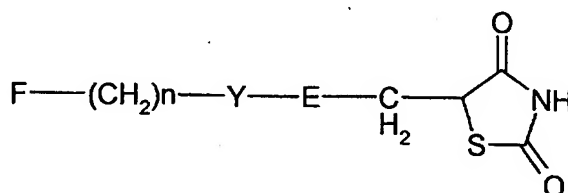
25

30

n est un nombre entier allant de 1 à 3.

avec la restriction que si A représente le radical butyle $(X)_n$ - D ne représente pas le groupe 4-chlorophényle.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la
5 glitazone est un composé de formule générale (II) suivante :



(II)

dans laquelle :

- 10 E représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, hydrocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes, cette structure pouvant éventuellement être substituée par au moins un radical alkyle (C1-C6) ou acétyle, ou éventuellement former un cycle à 5 ou 6 chaînons avec le radical méthylène attaché à Y,

- 15 n est égal à 1, 2 ou 3,

Y représente un atome d'oxygène, une fonction $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$ ou $-\text{CO}-$; et

- 20 F figure un groupe aminé ou un groupe hydrocarboné aromatique ou non aromatique, cyclique ou bicyclique, contenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou l'azote, les groupes aminé et hydrocarboné pouvant présenter au moins une substitution choisie parmi un radical alkyle (C1-C6), un atome d'halogène, un radical aryle ou hétéroaryle, un radical acétyle ou un radical trifluorométhyle,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

- 25 3. Composition selon la revendication 1 ou 2, pour traiter le diabète.
4. Composition selon la revendication 3, pour traiter le diabète non insulino-dépendant.

5.Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport pondéral de la glitazone au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10, mieux encore de 10^{-3} à 1.

5 6.Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, Pioglitazone, Isaglitazone, KRP 297, CS 011, T 174, NP 0110, Englitazone, Darglitazone et Ciglitazone.

10 7.Composition pharmaceutique selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, la Pioglitazone, l'Isaglitazone et le KRP 297.

8.Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- 15 - la 5-[3-(4-fluorophénoxy)propyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-(2-phénoxyéthyl) thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-fluorophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[1-hydroxy-2-(4-fluorophénoxy)] éthyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[2-hydroxy-3-(4-fluorophénoxy)] propyl} thiazolidine-2,4-dione
20 - la 5-[1-méthyl-2-phénoxyéthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-cyanophénoxy)éthyl]] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-fluorophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-naphtyloxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
et leurs sels pharmacologiquement acceptables.

25 9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est la 5-[2-(4-cyanophénoxy)ethyl]] thiazolidine-2,4-dione.

10.Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, appropriée à une administration par voie orale.

11. Utilisation de glitazone en association avec un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète.

12. Utilisation selon la revendication 11, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète non insulino-dépendant.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que la glitazone présente la formule (II) telle que définie dans la revendication 2.

14. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, Pioglitazone, Isaglitazone, KRP 297, CS 011, T 174, NP 0110, Englitazone, Darglitazone et Ciglitazone.

15. Utilisation selon l'une des revendications 11 à 14, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- la 5-[3-(4-fluorophénoxy)propyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-(2-phénoxyéthyl) thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-fluorophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[1-hydroxy-2-(4-fluorophénoxy)] éthyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-{[2-hydroxy-3-(4-fluorophénoxy)] propyl} thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[1-méthyl-2-phénoxyéthyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(4-cyanophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-fluorophénoxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione
- la 5-[2-(2-naphtyloxy)ethyl] thiazolidine-2,4-dione

et leurs sels pharmacologiquement acceptables.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisée en ce que l'association médicamenteuse se présente sous la forme d'une dose unitaire contenant une glitazone et un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1.

17. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la dose unitaire comprend de 1 mg à 1 g de glitazone et de 12,5 à 200 mg de composé de formule (I).

**RAPPORT DE RECHERCHE 2832064****PRÉLIMINAIRE PARTIEL**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

voir FEUILLE(S) SUPPLÉMENTAIRE(S)

N° d'enregistrement
national

FA 611426
FR 0114676

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendications concernées	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 01 82916 A (TULARIK) 8 novembre 2001 (2001-11-08) * revendications 1,2,5,21,22 * * page 26, ligne 16-24 *	1-7,10	A61K31/442 A61P3/10
A	WO 97 10819 A (LIGAND PHARMACEUTICALS) 27 mars 1997 (1997-03-27) * revendications 1,2,9,10 * * page 1, ligne 4,5 * * page 7, ligne 9-12 *	1-7,10	
A	WO 00 78333 A (ELI LILLY) 28 décembre 2000 (2000-12-28) * revendications 1,5 *	1-7	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int. CL. 7)
			A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
9 juillet 2002		Peeters, J	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

**RECHERCHE INCOMPLÈTE
FEUILLE SUPPLÉMENTAIRE C**

Numéro de la demande

FA 611426
FR 0114676

Certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche ou ont fait l'objet d'une recherche incomplète, à savoir:

Revendications ayant fait
l'objet de recherches complètes:
6-9,14,15

Revendications ayant fait
l'objet de recherches incomplètes:
1-5,10-13,16,17

Raison:

Les revendications 1-5,10-13,16 et 17 ont trait à une très grande variété de composés. Un fondement et/ou un exposé ne peut cependant être trouvé que pour un nombre très restreint de ces composés revendiqués. Dans le cas présent, les revendications manquent à un tel point de fondement qu'une recherche significative couvrant tout le spectre revendiqué est impossible.

Par conséquent, la recherche a été effectuée pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les composés cités dans les revendications 6-9,14,15 et dans les exemples et dans l'esprit général de l'invention.

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0114676 FA 611426**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier Informatique de l'Office européen des brevets à la date du 09-07-2002
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication		Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0182916	A	08-11-2001	AU	6118001 A	12-11-2001
			WO	0182916 A2	08-11-2001
			US	2002037928 A1	28-03-2002
WO 9710819	A	27-03-1997	AU	725998 B2	26-10-2000
			AU	7074296 A	09-04-1997
			AU	7074496 A	09-04-1997
			BR	9610624 A	16-03-1999
			CA	2204616 A1	27-03-1997
			CA	2232288 A1	27-03-1997
			EP	0859608 A1	26-08-1998
			EP	0788353 A1	13-08-1997
			JP	11511472 T	05-10-1999
			NO	981192 A	18-05-1998
			WO	9710819 A1	27-03-1997
			WO	9710813 A1	27-03-1997
			US	6228862 B1	08-05-2001
			US	6028052 A	22-02-2000
			US	6316404 B1	13-11-2001
			US	5972881 A	26-10-1999
			AU	726450 B2	09-11-2000
			AU	7362496 A	28-04-1997
			BR	9610875 A	13-07-1999
			CA	2233888 A1	10-04-1997
			EP	0873295 A1	28-10-1998
			JP	2002515025 T	21-05-2002
			NO	981501 A	02-06-1998
			WO	9712853 A1	10-04-1997
WO 0078333	A	28-12-2000	AU	5325200 A	09-01-2001
			EP	1133312 A2	19-09-2001
			WO	0078333 A2	28-12-2000